



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 38 41 397 C 2

⑤1 Int. Cl.⁵:
A 61 K 47/34
A 61 K 47/42
A 61 K 37/12
A 61 K 9/32

②1 Aktenzeichen: P 38 41 397.3-41
②2 Anmeldetag: 8. 12. 88
④3 Offenlegungstag: 21. 6. 90
④5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 12. 11. 92

DE 38 41 397 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

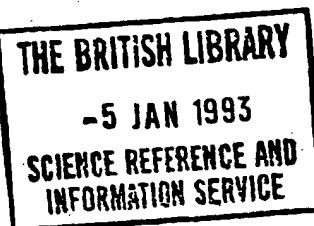
⑦3 Patentinhaber:
Melzer, Wolfgang, Dr., 8000 München, DE

⑦4 Vertreter:
Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fuchsle, K.,
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Brauns, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Görg, K.,
Dipl.-Ing.; Kohlmann, K., Dipl.-Ing.; Kolb, H.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Ritter und Edler von
Fischern, B., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte; Nette, A.,
Rechtsanw., 8000 München

⑦2 Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
DE-OS 28 43 963
US 45 63 489
WOOD, D.A.: Materials Used in Pharmaceutical
Formulation, Ed. A.T. Florence, Blackwell Scientific
Publications, Oxford 1984, S. 71-123;

⑤4 Poröser resorbierbarer Arzneistoffträger



DE 38 41 397 C 2

BEST AVAILABLE COPY

RECEIVED TIMENOV 15 10:22AM

DE 38 41 397 C2

1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Arzneistoffträger aus einem porösen, resorbierbaren Material wie Kollagen, wobei dieser Arzneistoffträger mit einem resorbierbaren degradierbaren aliphatischen Polyester, der als Verlackungsmittel dient, beschichtet ist. In dem Arzneistoffträger und/oder dem Verlackungsmittel ist außerdem mindestens ein Arzneimittelwirkstoff enthalten.

Die moderne Entwicklung in der Medizin sieht eine gesteuerte lokale Anwendung von Arzneistoffen im Körperinneren vor. Hierzu werden implantierbare Arzneistoff-Formen unter Verwendung von resorbierbaren und auch nicht resorbierbaren Systemen eingesetzt. Mit Hilfe der modernen Techniken können, insbesondere in Kombination mit Arzneistoffträgern, Arzneistoffe gezielt in den Körper eingebracht werden. Neben üblichen, chirurgischen Eingriffen in den Körper stehen hierzu auch endoskopische Techniken zur Verfügung. Durch die gezielte Implantation können hohe lokale Konzentrationen erreicht werden. Gleichzeitig werden die bei systemischer Verabreichung häufig auftretenden Nebenwirkungen ganz oder zumindest teilweise vermieden. Dies ist insbesondere bei septischen Eingriffen, aber auch zur Behandlung von malignen Geschwulsten erwünscht. Insbesondere in der Tumorchirurgie ist eine längere, vor Ort gezielt wirkende Konzentration eines Cytostatikums wünschenswert.

Nicht resorbierbare Arzneistoffträgersysteme, z. B. auf Basis von den Knochenzementen wie Polymethylmethacrylat (PMMA)-Kunststoffen, können mit Arzneistoffen kombiniert werden. Dabei ist aber die Freisetzung des Arzneistoffs, unabhängig vom Ort der Implantation im Körper, häufig kurzfristig und es erfolgt darüber hinaus oftmals nur eine unvollständige Abgabe der eingearbeiteten Arzneistoffe, wie für verschiedene Antibiotika und Cytostatika gezeigt wurde.

Resorbierbare Arzneistoffträgersysteme, z. B. solche auf Basis von Kollagen, Fibrin, Albumin, Chitin, Oxyzellulose, oder auch andere resorbierbare, bzw. degradierbare synthetisch hergestellte Arzneistoffträger, weisen nach Kombination mit einem oder mehreren Arzneimittelwirkstoffen, vom Ort der Implantation abhängig, unterschiedliche Verfügbarkeiten auf. In gut perfundierten Geweben erfolgt eine rasche Abgabe des Arzneimittelwirkstoffs, bevor der Träger komplett resorbiert ist.

Bekannt sind resorbierbare poröse Arzneistoffträger mit darin enthaltenen Wirkstoffen. Bekannt sind auch resorbierbare und degradierbare Polyester, z. B. solche auf Basis von Polyglykolsäure (PGS), Polymilchsäure (PLS), Polyhydroxybuttersäure (PHB) oder Polyhydroxypropionsäure (PHP), oder Copolymeren aus den vorgenannten Verbindungen. Diese resorbierbaren und degradierbaren Polyester sind als resorbierbare Nahtmaterialien erprobt worden und zum Teil im Handel. Sie werden durch Hydrolyse im Körpergewebe im Verlauf von mehreren Stunden bis zu mehreren Tagen — in Abhängigkeit von der Dicke der Fäden, bzw. deren Oberfläche, und dem Molekulargewicht des Polyesters — abgebaut.

Aus der DE-OS 28 43 963 ist eine im Körper resorbierbare geformte Masse auf Basis von Kollagen bekannt. Es wird dort eine im Körper resorbierbare geformte Masse auf der Basis von Kollagen, die einen Wirkstoff enthalten kann, beschrieben. Kollagen und ein bio-resorbierbares Bindemittel werden unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme miteinander verarbeit. Man erhält ziemlich harte und mechanisch stabile

2

Materialien, die dann als Röhren, Stränge, Folien, als Tabletten, Kugeln oder Granulate verwendet werden können. Diese Zubereitungen sind jedoch nicht eigentlich porös. Weiterhin ist aus US-PS 45 63 489 bekannt, Arzneistoffe in Form eines Pulvers in einem resorbierbaren degradierbaren Arzneistoffträger auf Basis von PLS zu suspendieren und dadurch eine verzögerte Freigabe zu bewirken.

Aufgabe der Erfindung ist es, einen Arzneimittelträger in Kombination mit einem Arzneimittelwirkstoff für die inkorporale Anwendung zur Verfügung zu stellen, bei dem eine gezielte retardierte Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt. Diese Aufgabe wird durch einen porösen resorbierbaren Arzneistoffträger gemäß dem Patentanspruch 1 gelöst.

Die Freisetzung kann gezielt in Abhängigkeit vom Implantationsort, d. h. im Bereich mit guter oder schlechter Perfusion durch die Wahl und Dicke des aufgetragenen Verlackungsmittels gesteuert werden. Der Arzneistoffträger in Form einer Folie oder eines Schwammes weist eine poröse Struktur auf und ist resorbierbar. Besonders geeignet sind als Trägermaterial Folien oder Schwämme auf Basis von Kollagen. Das Kollagen kann gegebenenfalls chemisch modifiziert sein, z. B. durch Einführung von funktionellen Gruppen oder durch Quervernetzung. Die Herstellung von Folien und Schwämmen aus Kollagen ist bekannt. Sie kann beispielsweise durch Gefriertrocknen einer kollagenhaltigen Lösung erfolgen. Als Arzneistoffträger sind weiterhin auch resorbierbare Produkte pflanzlicher oder tierischer Herkunft geeignet, wie Fibrin, Chitin oder Oxyzellulose.

Je nach dem Verwendungszweck liegt der Arzneistoffträger als Schwamm oder Folie, oder auch als Pulver oder Granulat vor.

Die Erfindung sieht die Kombination eines porösen, resorbierbaren Arzneimittelträgers, z. B. eines Schwammes aus Kollagen, mit einem sogenannten Verlackungsmittel vor. Als Verlackungsmittel dienen die bereits vorher genannten resorbierbaren Polyester auf der Basis von Polyglykolsäure (PGS), Polymilchsäure (PLS), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxypropionsäure (PHB) oder Mischpolymere davon, bzw. Mischungen dieser Polyester oder Copolyester miteinander.

In wenigstens einer dieser beiden Komponenten, also des Trägers und des Verlackungsmittels, ist ein Arzneimittelwirkstoff enthalten. Die Natur dieses Arzneimittelwirkstoffs hängt von der beabsichtigten Therapie ab. Neben den eingangs erwähnten Cytostatika, die bei der Tumorbekämpfung eine Rolle spielen, kommt beispielsweise die breite Palette der Antibiotika in Frage. Der Arzneimittelwirkstoff kann somit entweder in oder auf dem porösen Substrat oder in dem Verlackungsmittel enthalten sein und es können auch sowohl in dem Träger als auch in dem Verlackungsmittel Wirkstoffe inkorporiert sein, wobei diese Wirkstoffe im Träger und im Verlackungsmittel auch voneinander verschieden sein können.

Das Verlackungsmittel, also einer der vorgenannten Polyester, gibt den Wirkstoff in Abhängigkeit von dem hydrolytischen Abbau des Verlackungsmittels allmählich, also retardiert frei, wobei dieser Wirkstoff entweder aus dem Verlackungsmittel freigegeben wird und/oder aus dem porösen Träger oder der Oberfläche des porösen Trägers in dem Maße, wie diese Oberfläche bei der Hydrolyse des Verlackungsmittels frei wird, verfügbar ist. Durch die Steuerung der Dicke des Verlackungsmittels die Auswahl des Verlackungsmittels selbst und

BEST AVAILABLE COPY

die Wahl des Molekulargewichts des polymeren Verlackungsmittels kann die Freigabe des oder der Wirkstoffe gezielt gesteuert werden.

Der Grad der Freigabe des Arzneistoffs kann weiterhin dadurch kontrolliert werden, daß man als Verlackungsmittel eine Kombination von Polyestern unterschiedlicher Molekulargewichte verwendet. Durch den Abbau der Polyester mit einem kleineren Molekulargewicht erfolgt dann eine frühe Freigabe des Arzneiwirkstoffs, während durch den verzögerten Abbau der Polyester mit höherem Molekulargewicht die Freigabe des Arzneimittelwirkstoffs erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt. Auf diese Weise kann man den Arzneimit-
 10 tterspiegel so kontrollieren, daß unmittelbar nach der Implantation zunächst ein hoher lokaler Arzneimittel-
 15 spiegel vorliegt und sich die Konzentration an freigegebenem Wirkstoff im Laufe der Zeit, also von mehreren Stunden bis zu mehreren Tagen, allmählich verringert. Ebenso ist es möglich eine mehrfache Verlackung vorzunehmen und in den einzelnen Verlackungsschichten einen Arzneimittelwirkstoffgradienten aufzubauen. Im
 20 Rahmen der vorliegenden Erfindung sind hier viele Variationsmöglichkeiten gegeben. Eine dieser Möglichkeiten ist z. B., daß man den im porösen Träger oder in dem Verlackungsmittel enthaltenen Arzneimittelwirkstoff
 25 von vornherein schon in einer Retardform einsetzt oder in einer Mischung aus nicht-retardiertem und retardiertem Stoff. Im Laufe der Zeit erfolgt dann die Freisetzung des nicht-retardierten und des retardierten Arznei-
 30 mittelwirkstoffs, wobei die retardierte Form dann dafür sorgt, daß zu einem späteren Zeitpunkt nach der Im-
 35 plantation der Arzneimittelwirkstoff zur Verfügung steht.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Erfin-
 40 dung.

Beispiel 1

Herstellung einer Gentamicin-Kollagen-PGS-Kombination

1. Pro 10 ml 6-Fluoroisopropanol werden

0,2 g
 0,02 g
 0,002 g bzw.
 0,0002 g PGS (Molekulargewicht 4000—8000)

gelöst.

2. In eine Glaswanne 5×5×2 cm wird ein Kollagen-Gentamicin-Schwamm der Größe
 5×5×0,5 cm, der mit 2 mg Gentamicin pro cm²
 beladen ist, eingelegt. In diese Glasform werden
 dann 25 ml der Verlackungslösungen mit den unter
 1. angegebenen Konzentrationen an PGA gegeben
 und die Lösung wird vorsichtig bei einer Tempera-
 30 tur von 30°C eingedampft und im Vakuum nachge-
 35 trocknet. Man erhält auf diese Weise 4 Kollagen-
 Gentamicinsulfat-Schwämme mit unterschiedli-
 40 chen PGA-Konzentrationen.

Beispiel 2

Man arbeitet wie in Beispiel 1, wobei jedoch an Stelle
 von PGA, PHB (Molekulargewicht 400 000—800 000)
 verwendet wird. Man stellt zunächst PHB-Konzentra-
 65 tionen pro 10 ml 6-Fluoroisopropanol von

0,2 g
 0,1 g
 0,01 g
 0,001 g bzw.
 0,0001 g

her. Die weitere Verfahrensweise ist wie im Beispiel 1.

Beispiel 3

Die Beispiele 1 und 2 werden wiederholt. Um den
 allmählichen Abbau des Verlackungsmittels (PGH bzw.
 PHB) zu zeigen, gibt man zu den Verlackungslösungen
 von PGS bzw. PHB Methylenblau. Hierzu werden
 15 0,2 mg Methylenblau, gelöst in Wasser, pro Ansatz in
 einer Petrischale (Durchmesser: 3 cm) gefriergetrock-
 20 net und dann jeweils zu 0,5 ml der vorgenannten Verlack-
 25 ungslösungen gegeben und diese Lösungen werden
 dann vorsichtig bei einer Temperatur von 30°C wie
 oben angegeben getrocknet.

Die Freisetzung von Methylenblau aus den jeweiligen
 Lacken aus PGS bzw. PHB erfolgt in Ringerlactat und
 die Bestimmung der Konzentration von Methylenblau
 zeitabhängig am Photometer; das aus der unverlackten
 25 Kontrolle beigesetzte Methylenblau dient als interner
 Standard. Die Freisetzung von Gentamicin erfolgt ana-
 30 log. Zur Ermittlung des freigesetzten Aminoglycosids
 wird mit gängigen mikrobiologischen Verfahren die
 freigesetzte Base bestimmt.

Beispiel 4

4.1 Herstellung der Polyester-Biopolymer-Arzneistoffträger-Kombinationen

4.1.1 Ein im Handel erhältlicher Kollagenschwamm
 wird mit einer wäßrigen Methylenblaulösung, entspre-
 40 chend 1 mg Methylenblau pro Flächeninhalt, von 1 cm²
 der Schwamtoberfläche, versetzt und gefriergetrock-
 45 net. Nach dem Gefrier Trocknungsvorgang werden die
 so hergestellten Methylenblau-Kollagen-Kombinationen
 mit einem resorbierbaren Polyester (Poly-D,L-Lak-
 tid-coglycolid (RG 504 der Fa. Boehringer) beschichtet.
 Hierzu werden 45 mg RG 504 in 1 ml Dimethylsulfoxid
 (DMSO) gelöst und in einer entsprechenden Glaswanne
 1 cm³ der Kollagenmaterialien mit 1 ml der RG 504
 DMSO Lösung versetzt, tiefgefroren und gefrierge-
 50 trocknet.

4.1.2 wie oben, jedoch unter Verwendung eines im
 Handel erhältlichen Fibrinschaumes für hämostyptische
 Zwecke.

4.1.3. Ein im Handel erhältlicher Gentamicin-Kolla-
 genschwamm, der 2 mg Gentamicin pro Flächeninhalt
 von 1 cm² enthält, wird in einer entsprechenden Glas-
 55 wanne pro Kubikzentimeter mit 25 mg RG 504, gelöst
 in 1 ml DMSO, wie oben angegeben, versetzt, tiefgefro-
 60 ren und dann gefriergetrocknet.

4.2 Herstellung der Pulver

Die nach obigen Verfahren hergestellten RG 504 Po-
 lyester-Biopolymer-Arzneistoffträger-Kombinationen
 werden mit einer Kugelmühle unter Kühlung mit flüssi-
 65 gem Stickstoff gepulvert.

RECEIVED TIMENOV. 15. 10:22AM

BEST AVAILABLE COPY

DE 38 41 397 C2

5

6

Beispiel 5

Ein Gentamicin-Kollagenschwamm, der 2 mg Gentamicin pro Flächeninhalt enthält, wird mit einer Kugelmühle unter Kühlung mit flüssigem Stickstoff gepulvert. Dann wird 1 cm³ dieses Pulvers mit 20 mg des Polyesters vom Typ Poly D,L-Laktid (R 203 der Fa. Fa. Boehringer) in 1 ml DMSO gelöst, versetzt und dann nach dem Tieffrieren gefriergetrocknet.

Beispiel 6

Wie oben, jedoch unter Verwendung des Polyesters RG 504. Nach der Gefriertrocknung wird der kompakte Verbund mittels der Kugelmühle pulverisiert.

Beispiel 7

Im Handel erhältliche Oxycellulosegaze wird mit einer Kugelmühle pulverisiert und 100 mg dieses Pulvers werden mit 2 ml Chloroform versetzt, das 3 mg Methylenblau gelöst enthält. Nach dem Abdampfen des Chloroforms erfolgt die Beschichtung mit dem Polyester RG 504 in DMSO (gemäß Beispiel 4.1.3) und nach dem Gefriertrocknen ein erneutes Zermahlen mit der Kugelmühle.

Beispiel 8

Käuflich erhältliches Chitinfaservlies wird wie im Beispiel 7 angegeben, gepulvert, Methylenblau eingearbeitet und Chloroform entfernt. Danach wird die Beschichtung von 100 mg dieses Pulvers mit 45 mg Polyester RG 504, gelöst in 1 ml Chloroform, durchgeführt. Nach dem Entfernen des Chloroforms unter Vakuum erfolgt eine erneute Pulverisierung mit der Kugelmühle.

Patentansprüche

1. Poröser resorbierbarer Arzneistoffträger in Form eines Schwammes oder einer Folie der mit einem resorbierbaren, degradierbaren aliphatischen Polyester als Verlackungsmittel beschichtet ist und auf oder in dem Arzneistoffträger und/oder in dem Verlackungsmittel wenigstens ein Arzneimittelwirkstoff enthalten ist.
2. Arzneistoffträger gemäß Anspruch 1 auf Basis von Kollagen, Fibrin, Chitin oder Oxyzellulose.
3. Arzneistoffträger gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche bei dem der resorbierbare, degradierbare aliphatische Polyester Polyglykolsäure (PGS), Polymilchsäure (PLS), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxipropionsäure (PHP), ein Mischpolymerisat auf der Basis von Glykolsäure und Milchsäure oder eine Mischung der vorgenannten Polyester ist.
4. Arzneistoffträger gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche bei dem sich in dem Arzneistoffträger und in dem Verlackungsmittel gleiche oder verschiedene Arzneimittelwirkstoffe befinden.

65

RECEIVED TIMENOV 15 10:22AM

BEST AVAILABLE COPY